French Version

Ceftriaxone Labatec® i.v., i.m.

Composition

Principe actif: Ceftriaxone (sous forme de sel disodique).

Excipients: Ceftriaxone Labatec contient environ 83 mg (3,6 mval) de sodium par gramme de ceftriaxone.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Poudre pour solution injectable/ pour perfusion

250 mg i.m., préparation injectable: Praeparatio sicca: Ceftriaxonum 250 mg ut C. dinatricum pro vitro.

500 mg i.v., préparation injectable : Praeparatio sicca: Ceftriaxonum 500 mg ut C. dinatricum pro vitro.

1 g i.v./i.m., préparation injectable : Praeparatio sicca: Ceftriaxonum 1 g ut C. dinatricum pro vitro.

2 g i.v, préparation pour perfusion : Praeparatio sicca: Ceftriaxonum 2 g ut C. dinatricum pro vitro.

Indications/Possibilités d'emploi

Infections dues à des germes sensibles à la ceftriaxone, telles que:

-les infections de l'appareil respiratoires, en particulier pneumonies, ainsi que les infections de la sphère ORL;

-les infections abdominales (péritonite, infections des voies biliaires et du tractus gastro-intestinal);

-les infections des reins et voies urinaires;

-les infections des organes génitaux, blennorragie incluse;

-la septicémie;

-les infections des os, des articulations, des tissus mous, de la peau et des plaies;

-les infections chez les patients dont les défenses immunitaires sont affaiblies;

-la méningite;

-la maladie de Lyme disséminée (stades II et III).

Prophylaxie périopératoire des infections en cas d'interventions sur le tractus gastro-intestinal, les voies biliaires, l'appareil génito-urinaire, mais uniquement en cas de contamination potentielle ou certaine.

Les recommandations officielles concernant l'emploi approprié des antibiotiques doivent être respectées, en particulier les recommandations d'emploi destinées à empêcher l'augmentation des résistances aux antibiotiques.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Adultes et enfants de plus de 12 ans:

En général, 1–2 g de Ceftriaxone Labatec une fois par jour (toutes les 24 heures). Lors d'infections sévères ou en présence des germes moyennement sensibles, la dose quotidienne unique peut être augmentée jusqu'à 4 g.

Nouveau-nés, petits enfants et enfants jusqu'à 12 ans:

Les schémas posologiques suivants s'appliquent à l'administration d'une dose quotidienne unique:

Nouveau-nés (jusqu'à 14 jours):
Une dose quotidienne de 20–50 mg/kg de poids corporel; ne pas dépasser 50 mg par kg. Il n'est pas nécessaire de faire une distinction entre prématurés et enfants nés à terme.

Nourrissons, petits enfants et enfants (de 15 jours à 12 ans):
Une dose quotidienne de 20–80 mg/kg. Chez les enfants d'un poids corporel de 50 kilos ou plus, il faut avoir recours à la posologie usuelle pour adulte. L'administration intraveineuse de doses égales ou supérieures à 50 mg par kg de poids corporel doit avoir lieu par perfusion d'une durée minimale de 30 minutes.

Patients âgés:

Les posologies recommandées chez l'adulte ne nécessitent aucune adaptation en gériatrie.

Durée du traitement

La durée du traitement est fonction de l'indication et de l'évolution de la maladie.

Traitement associé

Une synergie a été en évidence sur le plan expérimental entre Ceftriaxone Labatec et des aminosides en ce qui concerne de nombreuses bactéries Gram négatives. Bien que l'efficacité accrue d'une telle association ne soit pas toujours prévisible, il convient de la prendre en considération lors d'infections sévères mettant la vie en danger, telles celles à Pseudomonas aeruginosa. Compte tenu de leur incompatibilité sur le plan physique, les deux médicaments doivent être administrés séparément à leur posologie respective.

Instructions spéciales pour la posologie

Méningite

En cas de méningite bactérienne chez le petit enfant et l'enfant, le traitement est instauré à raison de 100 mg/kg (pas plus de 4 g) une fois par jour. Dès que le germe a été identifié et que sa sensibilité a été déterminée, la posologie peut être réduite en conséquence.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les durées de traitements suivantes:

Neisseria meningitidis	4 jours
Haemophilus influenzae	6 jours
Streptococcus pneumoniae	7 jours

Maladie de Lyme

La posologie en cas de maladie de Lyme est de 50 mg par kg, 2 g au maximum, chez l'enfant et l'adulte, administrés une fois par jour pendant 14 jours.

Blennorragie

Dans le traitement de la blennorragie (souches produisant ou non des pénicillinases), il est recommandé de procéder à l'administration unique de 0,25 g de Ceftriaxone Labatec par voie i.m.

Prophylaxie périopératoire

Pour éviter des infections postopératoires lors de chirurgie contaminée ou susceptible de l'être, il est recommandé – en fonction du risque d'infection – d'administrer une dose unique de 1 à 2 g de Ceftriaxone Labatec 30–90 minutes avant l'intervention. Lors d'interventions colorectales, l'administration simultanée de Ceftriaxone Labatec et d'un dérivé du 5-nitro-imidazole, l'ornidazole par exemple, a fait ses preuves.

Troubles des fonctions rénale et hépatique

Chez les patients présentant un trouble de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie de Ceftriaxone Labatec, à condition que la fonction hépatique soit intacte. Ce n'est que dans les cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine <10 mL/min) que la dose quotidienne de Ceftriaxone Labatec ne doit pas dépasser 2 g.

Chez les patients dialysés, aucune administration supplémentaire n'est nécessaire à l'issue de la dialyse. Il convient quand même de surveiller les concentrations plasmatiques, étant donné que la vitesse d'élimination pourrait être ralentie chez ces patients.

Ne pas dépasser 2 g/jour chez les patients dialysés.

En cas d'atteinte hépatique, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie de Ceftriaxone Labatec, à condition que la fonction rénale soit intacte.

En cas de trouble concomitant grave des fonctions rénale et hépatique, les concentrations plasmatiques de ceftriaxone doivent être contrôlées à intervalles réguliers. Des adaptations de la dose peuvent s'avérer nécessaires, étant donné que la vitesse d'élimination peut être ralentie chez ces patients.

Consignes pour l'administration : voir «Remarques particulières/Remarques concernant la manipulation».

Contre-indications

Hypersensibilité connue aux antibiotiques du groupe des céphalosporines. En cas d'hypersensibilité aux pénicillines, la possibilité d'une allergie croisée doit être prise en considération.

Nouveau-nés en cas

-d'hyperbilirubinémie, à cause du risque d'encéphalopathie bilirubinique consécutive à un déplacement de la bilirubine liée à l'albumine sérique par la ceftriaxone;

-de traitement calcique parentéral à cause du risque de lésions létales dans les reins et les poumons consécutives à des précipitations de sels de ceftriaxone-calcium.

Nouveau-nés prématurés

-à cause du risque d'encéphalopathie bilirubinique consécutive à un déplacement de la bilirubine liée à l'albumine sérique par la ceftriaxone.

Mises en garde et précautions

Même après avoir procédé au relevé d'une anamnèse approfondie, on ne peut exclure la possibilité d'une réaction anaphylactique.

En présence de telles réactions, arrêter immédiatement l'administration de Ceftriaxone Labatec et instaurer un traitement adéquat.

La ceftriaxone peut prolonger le temps de thromboplastine. Lors de carence supposée en vitamine K, il est donc recommandé de contrôler la valeur de Quick.

En cas de diarrhées sévères et persistantes, envisager la possibilité d'une colite pseudomembraneuse due aux antibiotiques, pouvant compromettre le pronostic vital. Dans de tels cas, arrêter immédiatement l'administration de Ceftriaxone Labatec et instaurer un traitement adéquat.

Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués.

Lors de traitement prolongé par Ceftriaxone Labatec, des germes non sensibles peuvent proliférer. Une observation attentive du patient est donc essentielle. Si une surinfection survient en cours de traitement, il convient de prendre les mesures appropriées.

Des ombres acoustiques, prises à tort pour des calculs biliaires, ont été observées à l'échographie de la vésicule biliaire, le plus souvent après administration de doses plus élevées que la dose habituelle recommandée. Ces ombres relèvent généralement de la formation d'un précipité de sels calcique de ceftriaxone, qui disparaît à la fin ou à l'interruption du traitement par Ceftriaxone Labatec.

Dans de rares cas, ces observations ont été accompagnées de symptômes. Dans les cas symptomatiques, un traitement conservateur non chirurgical est recommandé. L'interruption du traitement par Ceftriaxone Labatec dans les cas symptomatiques doit être laissée à l'appréciation di médecin.

Une pancréatite d'origine éventuellement cholestatique a été signalée dans de rares cas chez des patients traités par la ceftriaxone. A la consultation, la plupart des patients présentaient des facteurs de risque de cholestase et de lithiase biliaire, tels que traitement préalable important, maladie grave ou alimentation exclusivement parentérale. Dans ce contexte, on ne peut exclure que des précipitations provoquées par Ceftriaxone Labatec dans la vésicule biliaire jouent le rôle de facteur déclenchant ou de cofacteur.

La ceftriaxone peut évincer la bilirubine de sa liaison à l'albumine sérique. Le traitement n'est donc pas indiqué chez le nouveau-né atteint d'une hyperbilirubinémie (voir «Contre-indications»).

Lors de traitement prolongé, la formule sanguine doit être contrôlée à intervalle régulier.

La prudence est de rigueur chez les insuffisants rénaux traités simultanément par des aminosides ou des diurétiques.

La ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions contenant du calcium, même si ces solutions sont injectées avec des lignes de perfusion différentes. Des cas de réactions létales par formation de précipités de calcium-ceftriaxone dans les reins et les poumons ont été décrits chez des nouveau-nés lorsque la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium ont été administrées avec des lignes de perfusion différentes et à des moments différents. C'est pourquoi, chez les nouveau-nés, aucune solution intraveineuse contenant du calcium ne doit être injectée au moins pendant 48 heures après la dernière administration de Ceftriaxone Labatec (voir «Contre-indications»).

Chez les others groupes de patients, aucun cas de précipitation intravasculaire de ceftriaxone-calcium n'a été rapporté après administration simultanée de ceftriaxone et de solutions intraveineuses contenant du calcium. Cependant, une administration simultanée doit être évitée chez tous les patients.

Interactions

Jusqu'à présent, l'injection simultanée de fortes doses de Ceftriaxone Labatec et de diurétiques puissants tels que le furosémide n'a donné lieu à aucun trouble de la fonction rénale. Aucun effet de type disulfirame n'a pu être mis en évidence après que de l'alcool ait été absorbé consécutivement à l'administration de Ceftriaxone Labatec. La ceftriaxone ne contient pas de fraction Nméthylthiotétrazole, qui pourrait entraîner une intolérance à l'éthanol ainsi que des problèmes hémorragiques, comme c'est le cas avec certaines autres céphalosporines.

Le probénécide n'a pas d'influence sur l'élimination de la ceftriaxone.

Il n'existe aucune preuve d'une augmentation de la toxicité rénale des aminosides par la ceftriaxone. Les deux préparations doivent toutefois être administrées séparément (voir «Incompatibilités»).

Des bactériostatiques peuvent interférer défavorablement avec l'effet bactéricide des céphalosporines.
Au cours d'une étude in vitro, des effets antagonistes ont été observés avec une association de chloramphénicol et de ceftriaxone.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

La ceftriaxone passe la barrière placentaire (voir sous «Pharmacocinétique: Distribution»). Aucune étude contrôlée n'a été effectuée dans le cadre de la grossesse. Bien que les études précliniques n'aient permis de déceler aucune propriété tératogène, Ceftriaxone Labatec ne doit être administrée pendant la grossesse – particulièrement au cours des trois premiers mois – que lorsqu'elle est formellement indiquée.

Allaitement

Etant donné que la ceftriaxone est excrétée dans le lait maternel, même si ce n'est qu'en faible quantité, la préparation ne doit pas être utilisée pendant la période d'allaitement. Si un traitement s'avère absolument nécessaire, l'allaitement doit être interrompu.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Comme des effets indésirables tels que des vertiges sont possibles, l'aptitude à la conduite et à l'utilisation des machines peut être altérée par Ceftriaxone Labatec.

Effets indésirables

Pendant le traitement par Ceftriaxone Labatec, les effets indésirables suivants – qui se sont avérés réversibles soit spontanément soit après arrêt de la médication – ont été observés:

Infections

Rares: Mycose au niveau des voies génitales. Surinfection par des micro-organismes non sensibles.

Circulation sanguine et lymphatique

Fréquents: Eosinophilie, leucopénie, granulopénie, anémie hémolytique, thrombopénie, prolongation du temps de thromboplastine.

Rares: Augmentation de la créatinine sérique.

Très rares: Troubles de la coagulation.

Très rares, des cas isolés d'agranulocytose (<500/mm³) ont été signalés, la majorité d'entre eux après l'administration de doses totales de 20 g ou plus.

La formule sanguine doit être régulièrement contrôlée lors d'un traitement prolongé.

Une faible augmentation du temps de Quick a été rapportée.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: Selles molles/diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, glossite.

Rares: Pancréatite, éventuellement causée par une obstruction des voies biliaires. La plupart des patients concernés présentaient des facteurs de risque de cholestase et de microlithiase biliaire comme p. ex. une intervention chirurgicale majeure, une maladie sévère ou une alimentation exclusivement parentérale. Il n'est pas exclu que Ceftriaxone Labatec puisse jouer un rôle dans la formation de précipités biliaires en tant que facteur déclenchant ou comme cofacteur.

Très rares: Entérocolite pseudomembraneuse.

Troubles hépato-biliaires

Très fréquents: Précipitation symptomatique de sels calciques de ceftriaxone dans la vésicule biliaire chez l'enfant, lithiase biliaire réversible chez l'enfant. Ce trouble survient rarement chez l'adulte (voir «Mises en garde et précautions»).
Fréquents: Augmentation du taux des enzymes hépatiques dans le sérum (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline).

Troubles cutanés

Fréquents: Exanthème, dermatite allergique, prurit, urticaire, oedème.

Très rares: Graves réactions cutanées (érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell/épidermolyse nécrosante suraiguë).

Troubles rénaux et urinaires

Rares: Oligurie.

Très rares: Des précipités dans les reins, le plus souvent chez des enfants de plus de trois ans qui avaient reçu des doses quotidiennes élevées (≥80 mg/kg/jour, par exemple) ou des doses globales supérieures à 10 g, et qui présentaient en outre divers facteurs de risque (apport en liquide réduit, alitement, etc.). Cette manifestation peut être symptomatique ou asymptomatique et peut entraîner une insuffisance rénale; elle est réversible après arrêt du traitement par Ceftriaxone Labatec.

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Rares: Céphalées, vertiges, fièvre, frissons, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes.
L'apparition des réactions inflammatoires de la paroi veineuse après administration i.v.
Une injection lente (deux à quatre minutes) permet d'en réduire l'importance.

L'injection intramusculaire sans solution de lidocaïne est douloureuse.

La ceftriaxone ne doit pas être administrée en même temps que des solutions contenant du calcium ou mélangée à celles-ci, même par des voies de perfusion distinctes.

Chez les nouveau-nés, on a rapporté des réactions dont l'issue s'est avérée fatale, réactions causées par la précipitation du sel calcique de ceftriaxone dans les poumons et les reins. Dans certains de ces cas, des voies de perfusion distinctes et des temps d'application différents avaient pourtant été utilisés pour l'administration de la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium.

Surdosage

En cas de surdosage, la concentration plasmatique du produit ne sera pas réduite par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Le traitement du surdosage doit être symptomatique.

Propriétés/Effets

Code ATC: J01DD04

Mécanisme d'action/pharmacodynamie

L'efficacité bactéricide de la ceftriaxone résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. La ceftriaxone possède *in vitro* un large spectre d'action à l'égard des micro-organismes Gram (–) et Gram (+).
La ceftriaxone reste stable dans une très large mesure à l'égard de la plupart des bêta-lactamases – tant les pénicillinases que les céphalosporinases – produites par des bactéries Gram (+) et Gram (–).

La ceftriaxone est généralement active à l'égard des micro-organismes suivants, tant *in vitro* qu'en cliniques lors d'infections (voir «Indications»):

	Valeurs médianes	
Germes aérobies Gram (+)	CMI50* (en mg/L)	CMI90** (en mg/L)
Staphylococcus aureus (sensible à la méticilline)	4	4
Staphylocoques, coagulase-négatifs	4	16
Streptococcus pyogenes (bêta-hémolytique, groupe A)	0,03	0,03
Streptococcus agalactiae (bêta-hémolytique, groupe B)	≤0,06	0,06
Streptocoques, bêta-hémolytiques (ni du groupe A ni du groupe B)	≤0,06	0,06
Streptococcus viridans	0,125	0,5
Streptococcus pneumoniae	≤0,06	0,06

	Valeurs médianes	
Germes aérobies Gram (–)	CMI50* (en mg/L)	CMI90** (en mg/L)
Acinetobacter lwoffi	2	8
Acinetobacter anitratus[1] (principalement A. baumanii)	8	32
Aeromonas hydrophila	0,25	4
Alcaligenes faecalis	1	8
Alcaligenes odorans	≤0,25	0,5
Bactéries du genre Alcaligenes	≤0,25	0,5
Borrelia burgdorferi	≤0,06	≤0,06
Burkholderia cepacia	2	16
Capnocytophaga spp.	≤0,06	4
Citrobacter diversus (y compris C. amalonaticus)	0,125	0,125
Citrobacter freundii[1]	0,125	16
Escherichia coli	≤0,06	0,125
Enterobacter aerogenes[1]	2	16
Enterobacter cloacae[1]	0,5	16
Enterobacter spp. (others)[1]	0,25	32
Haemophilus ducreyi	0,004	0,004
Haemophilus influenzae	≤0,008	0,06
Haemophilus parainfluenzae	0,016	0,06
Hafnia alvei	0,125	2
Klebsiella oxytoca	≤0,06	0,125
Klebsiella pneumoniae[2]	≤0,06	0,125
Moraxella catarrhalis (autrefois Branhamella catarr.)	0,125	0,5
Moraxella osloensis	≤0,25	≤0,25
Moraxella spp. (others)	≤0,25	≤0,25
Morganella morganii	0,06	1
Neisseria gonorrhoeae	≤0,008	0,06
Neisseria meningitidis	≤0,008	0,008
Pasteurella multocida	≤0,06	0,06
Plesiomonas shigelloides	≤0,06	0,06
Proteus mirabilis	≤0,06	0,06
Proteus penneri[1]	1	64
Proteus vulgaris	≤0,06	2
Pseudomonas fluorescens[1]	16	64
Pseudomonas spp. (others)[1]	8	16
Providencia rettgeri	≤0,06	2
Providencia spp. (others)	≤0,06	0,5
Salmonella typhi	≤0,06	0,125
Salmonella spp (type enteritidis)	≤0,06	0,06
Serratia marcescens	0,5	2
Serratia spp. (others)	0,25	16
Shigella spp.	0,03	0,25
Vibrio spp.	≤0,06	0,25
Yersinia enterocolitica	≤0,125	0,125
Yersinia spp. (others)	0,25	2

	Valeurs médianes	
Germes anaérobies	CMI50* (en mg/L)	CMI90** (en mg/L)
Bacteroides spp.[3] (sensibles à la bile)	2	16
Clostridium spp. (sans le groupe C. perfringens)	2	16
Fusobacterium nucleatum	1	2
Fusobacterium spp. (others)	0,125	0,25
Gaffkia anaerobica (autrefois Peptococcus)	0,125	1
Peptostreptocoques	0,125	1

* CMI50 = concentration minimale inhibitrice pour 50% des souches testées.

** CMI90 = concentration minimale inhibitrice pour 90% des souches testées.

La sensibilité à la ceftriaxone, peut être déterminée par le test de diffusion (avec disque) ou par le test de dilution (gélose ou bouillon), des techniques standardisées étant utilisées pour la détermination de la résistance, telles celles recommandées par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). En ce qui

concerne la ceftriaxone, le CLSI a fixé les valeurs limites suivantes pour l'nterprétation des tests:

	Sensible	**Moyennement sensible**	**Résistant**
Test de dilution Concentrations inhibitrices en mg/L	≤8	16–32	≥64
Test de diffusion (imprégné de 30 µg de ceftriaxone), diamètre de la zone d'inhibition en mm	≥21	20–14	≤13

Il conviendrait de tester les micro-organismes avec des disques à la ceftriaxone, étant donné que des tests *in vitro* ont montré qu'ils sont actifs à l'égard de certaines souches elles-mêmes résistantes à un disque contenant des antibiotiques de la classe des céphalosporines.

Au lieu des recommandations du CLSI, d'others normes standardisées, DIN ou ICS par exemple, peuvent être utilisées pour la détermination de la résistance.

Résistances

[1] Quelques isolats de ces espèces sont résistants à la ceftriaxone, par la suite d'une dérépression des bêta-lactamases chromosomiques.

[2] Quelques isolats de Klebsiella pneumoniae sont résistants à la ceftriaxone par suite de la production de bêta-lactamases d'origine plasmidique.

[3] Quelques isolats de Bacteroides spp. sont résistants à la ceftriaxone.

De nombreuses souches de Bacteroides spp. (notamment B. fragilis) productrices de bêta-lactamases sont résistantes à la ceftriaxone.

Clostridium difficile est résistant.

Certaines espèces de Staphylococcus résistantes à la méticilline sont résistantes aux céphalosporines, y compris à la ceftriaxone.

En général, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium et Listeria monocytogenes sont résistants.

De nombreuses souches de germes aérobies Gram (–) qui présentent une résistance multiple à d'others antibiotiques tels que les aminopénicillines et les uréidopénicillines, d'anciennes céphalosporines et aminosides sont sensibles à la ceftriaxone.

Treponema pallidum est sensible *in vitro* et chez l'animal. Des études cliniques font apparaître que la syphilis primaire et secondaire répond bien à un traitement par la ceftriaxone.

A peu d'exceptions près, les isolats cliniques de Pseudomonas aeruginosa sont résistants à la ceftriaxone.

Pharmacocinétique

La ceftriaxone témoigne d'une cinétique non linéaire. Tous les paramètres pharmacocinétiques, à l'exception de la demi-vie d'élimination, sont dose-dépendants lorsque l'on considère la concentration totale (ceftriaxone libre et ceftriaxone liée aux protéines).

Absorption

Lors de l'injection intramusculaire de 1 g de ceftriaxone, la concentration plasmatique maximale de 81 mg/L a été atteinte après 2–3 heures. Lors de la perfusion intraveineuse d'une dose unique de 1 g, on a obtenu, après 30 minutes, une concentration de 168,1 ± 28,2 mg/L.
Lors de la perfusion intraveineuse d'une dose unique de 2 g, la concentration obtenue après 30 minutes était de 256,9 ± 16,8 mg/L.

Les aires sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps après administration intraveineuse et administration intramusculaire sont identiques. Cela signifie que la biodisponibilité de la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire est de 100%.

Distribution

Le volume de distribution se suite entre 7 et 12 litres.

Lors d'administration intraveineuse, la ceftriaxone passe rapidement dans le liquide interstitiel, où des concentrations bactéricides à l'égard des germes sensibles persistent pendant plus de 24 heures. Après administration d'une dose de 1–2 g, la ceftriaxone témoigne d'une bonne pénétration dans les tissus et liquides biologiques; des concentrations supérieures aux concentrations minimales inhibitrices requises à l'égard de la plupart des germes pathogènes ont été mesurées pendant plus de 24 heures dans plus de 60 tissus et liquides biologiques, dont les poumons, le coeur, les voies biliaires, le foie, l'oreille moyenne, la muqueuse nasale, les os, les liquides céphalo-rachidien, pleural et prostatique ainsi que la synovie.

La ceftriaxone se lie de manière réversible à l'albumine, et la liaison diminue au fur et à mesure que la concentration augmente. Ainsi, de 95% à une concentration plasmatique inférieure à 100 mg/L, la liaison passe à 85% pour une concentration de 300 mg/L. Du fait de la moindre teneur du liquide interstitiel en albumine, la fraction de ceftriaxone libre y est plus élevée que dans le plasma.

La ceftriaxone passe dans les méninges enflammées des nouveau-nés, des petits enfants et des enfants. Dans le liquide céphalorachidien (LCR), sa concentration maximale est atteinte environ 4 heures après administration intraveineuse et s'élève en moyenne de 18 mg/L à la posologie de 50–100 mg/kg. La

concentration moyenne dans le LCR correspond à 17% de la concentration plasmatique lors de méningite bactérienne et à 4% lors de méningite aseptique. 24 heures après l'injection intraveineuse de doses de Ceftriaxone Labatec correspondant à 50–100 mg par kg de poids corporel, des concentrations supérieures à 1,4 mg de ceftriaxone par litre ont été mesurées dans le LCR.

Chez les adultes souffrant de méningite, l'administration de 50 mg par kg entraîne en l'espace de 2 à 24 heures des concentrations dans le LCR qui sont plusieurs fois supérieures aux concentrations minimales inhibitrices requises à l'égard des germes les plus fréquents de la méningite.

La ceftriaxone passe la barrière placentaire. La ceftriaxone est excrétée en faible quantité dans le lait maternel (3–4% de la concentration plasmatique maternelle chez la mère après 4–6 heures).

Métabolisme

La ceftriaxone n'est pas métabolisée dans l'organisme proprement dit; ce n'est qu'après avoir été excrétée avec la bile dans la lumière intestinale qu'elle est transformée en métabolites inactifs par la flore intestinale.

Elimination

La clairance plasmatique est de 10–22 mL/min. La clairance rénale de 5–12 mL/min.
La ceftriaxone est éliminée sous forme inchangée à raison de 50–60% par les reins et de 40–50% avec la bile.
La demi-vie plasmatique chez l'adulte, est de 8 heures environ.

Cinétique pour certains groupes de patients

Chez le nouveau-né, l'élimination s'effectue à 70% environ par voie rénale.
Chez le nourrisson de moins de 8 jours ainsi que chez les personnes de plus de 75 ans, la demi-vie plasmatique moyenne est environ 2–3 fois plus longue que chez les adultes jeunes en bonne santé.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou un trouble de la fonction hépatique d'intensité faible à modérée, la pharmacocinétique de la ceftriaxone n'est que peu modifiée et la demi-vie d'élimination n'est que légèrement prolongée. Lorsque seule la fonction rénale est perturbée, il y a une augmentation de l'élimination de la ceftriaxone par voie biliaire; en revanche, si seule la fonction hépatique est perturbée, l'élimination par voie rénale augmente.

Données précliniques

Tératogénicité

Aucun effet embryotoxique ou tératogène de la ceftriaxone n'a pu être mis en évidence au cours des études chez la souris, le rat et le singe.

Remarques particulières

Incompatibilités

Ceftriaxone Labatec ne doit pas être ajoutée à des solutions contenant du calcium, telles les solutions de Hartmann et de Ringer.

La ceftriaxone est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine et le fluconazole, ainsi qu'avec les aminosides.

Ceftriaxone Labatec ne peut être mélangée qu'aux médicaments mentionnés sous «Remarques concernant la manipulation».

Influence sur les méthodes de diagnostic

Chez des patients traités par Ceftriaxone Labatec, le test de Coombs peut donner des résultats faussement positifs dans de rares cas. Comme d'others antibiotiques, Ceftriaxone Labatec peut conduire à des résultats faussement positifs lors des tests de galactosémie.

De même, les méthodes non enzymatiques de détermination du glucose dans l'urine peuvent donner des résultats faussement positifs. C'est pourquoi toute détermination de la glucosurie effectuée pendant le traitement par Ceftriaxone Labatec doit l'être selon une méthode enzymatique.

Conservation

Ce médicament ne doit être utilisé que jusqu'à la date mentionnée sur l'emballage avec la mention «EXP».

Modalités de conservation

Conserver le médicament dans son emballage d'origine, à température ambiante (15–25 °C) et à l'abri de la lumière.

Remarques concernant la manipulation

Les solutions reconstituées doivent être utilisées immédiatement après leur préparation. Suivant la concentration, la couleur des solutions est comprise entre jaune pâle et jaune brun. Cette propriété du principe actif n'a aucune incidence sur l'efficacité ou la tolérance du médicament.

Injection intramusculaire

Pour l'injection intramusculaire, on dissout Ceftriaxone Labatec 0,25 g dans 2 mL de solution de lidocaïne à 1% et Ceftriaxone Labatec 1 g dans 3,5 mL de cette même solution et on réalise l'injection dans une masse musculaire relativement importante. Il est recommandé de ne pas injecter plus de 1 g au même endroit.
La solution contenant de la lidocaïne ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.

Injection intraveineuse

Pour l'injection intraveineuse, on dissout 0,5 g de Ceftriaxone Labatec dans 5 mL d'eau pour préparations injectables et 1 g de Ceftriaxone Labatec dans 10 mL. L'injection intraveineuse doit être effectuée en l'espace de 2–4 minutes.

Perfusion intraveineuse

La perfusion doit durer au moins 30 minutes. Pour effectuer une perfusion intraveineuse, on dissout 2 g de Ceftriaxone Labatec dans 40 mL de l'une des solutions pour perfusion suivantes, solutions qui ne contiennent pas de calcium:

chlorure de sodium à 0,9%, chlorure de sodium à 0,45% + glucose à 2,5%, glucose à 5%, glucose à 10%, dextran à 6% dans du glucose à 5%, hydroxyéthylamidon à 6–10%, eau pour préparations injectables.

Comme des incompatibilités sont possibles, il ne faut ni mélanger ni associer des solutions de Ceftriaxone Labatec à des solutions contenant d'autres antibiotiques. Il ne faut pas non plus les diluer dans des solutions à perfuser autres que celles susmentionnées.

Toutefois, 2 g de ceftriaxone et 1 g d'ornidazole sont physiquement et chimiquement compatibles dans 250 mL de soluté physiologique de chlorure de sodium ou de solution glucosée.

Numéro d'autorisation

59876 (Swissmedic).

Présentation

Ceftriaxone Labatec 250 mg i.m. poudre: flacons perforables (10 mL) 10 [A].
Ceftriaxone Labatec 500 mg i.v. poudre: flacons perforables (10 mL) 10 [A].
Ceftriaxone Labatec 1 g i.v. / i.m. poudre: flacons perforables (10 mL) 10 [A].
Ceftriaxone Labatec 2 g i.v. poudre: flacons perforables (100 mL) 10 [A].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Mai 2009.